

全民健康保險藥事小組會議參考資料

保骼麗注射液(Prolia)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Prolia	成分	Denosumab
廠商名稱	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	皮下注射用溶液/每支預充填注射針器有 1.0 毫升內含 60 毫克 denosumab 溶液 (60 毫克/毫升)		
廠商申請適應症	<u>停經後婦女因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score ≤ -2.5SD) 引起脊椎或髖部骨折; 或因骨質疏少症(osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 -2.5SD < T score < -1.0SD) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。</u>		
衛生署許可適應症	行政院衛生署核准函中載明本品之適應症如下：- 「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症；【說明】有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，包括下列任一狀況:有骨質疏鬆症骨質病史、具有多項骨折危險因子、先前接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病患。對患有骨質疏鬆症之停經後婦女，prolia 可降低脊椎、非脊椎和髖骨骨折的發生率。」		
廠商建議療程	每 6 個月一次皮下注射單劑 60 毫克		
廠商提出給付限制	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 建議比照「5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) 之規定」與抑鈣激素製劑、雙磷酸鹽類、選擇性雌激素接受體調節相同。 <u>停經後婦女因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score ≤ -2.5SD) 引起脊椎或髖部骨折; 或因骨質疏少症(osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 -2.5SD < T score < -1.0SD) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。</u>		
廠商送審需求與主張	-		
廠商自評是否屬突破	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議以 alendronate 或 zoledronate 為本品之核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：請詳見表二。
- 相對療效與安全性：

與 alendronate 相比：

- 有一項多中心雙盲的 DECIDE 研究，直接比較本品與 alendronate 用於骨質疏鬆症的停經後婦女併有低骨量之臨床療效與安全性，共收納 1189 位病人 (treatment-naïve subjects)。結果顯示：
 - 全髖骨 (total hip) 部分，在治療第 12 個月時，denosumab 較 alendronate 可顯著增加骨密度 (3.5% vs. 2.6%; $p < 0.0001$)。
 - 在接受檢測的所有骨頭部位 (measured skeletal sites)，denosumab 可顯著增加骨密度 (12-month treatment difference: 0.6%, femoral neck; 1.0%, trochanter; 1.1%, lumbar spine; 0.6%, one-third radius; $p \leq 0.0002$ all sites)。
 - Denosumab 與 alendronate 相較，可顯著降低骨代謝指標 (bone turnover markers)
 - 在不良事件及檢驗值部分，denosumab 與 alendronate 相似。
- 另有一篇多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬之 active comparator phase 3 trial (STAND study)，收納 504 位停經後婦女 (55 歲以上，骨密度 T-score 小於 -2.0 及大於或等於 -4.0)，之前服用 alendronate 皆至少 6 個月。病人被隨機分派至繼續服用一星期一次的 alendronate 70 mg ($n=251$) 或每 6 個月皮下注射 denosumab 60 mg ($n=253$)，然後持續追蹤 12 個月。其結果為：
 - 接受 denosumab 之病人的全髖骨 (total hip) 骨密度增加 1.90%；而接受 alendronate 者增加 1.05%，兩者達到統計上顯著的差異 ($p < 0.0001$)；
 - 在 lumbar spine、femoral neck 及 1/3 radius，接受 denosumab 的病人相較於接受 alendronate，顯著增加骨密度 ($p < 0.0125$)；
 - Median serum CTX levels: Denosumab 組與 alendronate 組相較，有顯著降低

之 median serum CTX levels ($p<0.0001$)；

- 在不良事件及嚴重不良事件部分，兩組的發生率無顯著差異。

與 zoledronate 相比：

- PBAC 與 NICE 目前均採用 zoledronate 為比較品。PBAC 是因為本品兩產品皆為注射劑；NICE 是因為英國臨床上開始是以口服雙磷酸鹽類藥品治療，但並非所有婦女均合適，因為有些婦女無法遵照給予口服雙磷酸鹽類藥品的特殊指示、或有禁忌、或不能耐受口服雙磷酸鹽類藥品。
 - PBAC 注意到並無直接比較之試驗可證實 denosumab 與對照品在骨折方面的臨床療效比較。PBAC 認為在間接比較的分析中，無法指出 denosumab 與 zoledronic acid 有統計上顯著的差異 (statistically significant differences)。
 - PBAC 雖對 denosumab 的長期副作用（特別是增加癌症的風險與嚴重感染的風險）有所疑慮，但 PBAC 知道在整體癌症發生率上，denosumab 組與安慰劑組之間並無差距。PBAC 也了解任何因注射 denosumab 而導致皮膚感染，投予單一治療週期的抗生素便可有效控制。
 - NICE 委員會認為，每 6 個月皮下注射一次的治療有其益處，因為可以改善治療的遵從性，尤其是對那些有吞嚥困難或無法自行站立取用口服雙磷酸鹽類藥品的婦女。委員會主要是以 FREEDOM study 來考量本品的療效；治療 36 個月後放線診斷出新脊椎骨折率的相對風險顯著減少 68% ($p<0.001$)。委員會也注意到 denosumab 明顯地降低非脊椎骨折的風險 (HR: 0.80; 95% CI=0.37-0.97; 相對降低 40%)。因此總結本品與安慰劑比較起來，有降低停經後婦女之骨折風險的療效。雖然廠商提出 denosumab 與所有相關的比較品進行之間接比較，由於委員會注意到沒有 denosumab 與比較品直接比較的臨床數據，因此無法對 denosumab 的相對臨床療效下結論。
- 成本效益：無本土之成本效益研究資料。
 - 財務衝擊：本案藥品如納健保給付，其臨床地位應該為取代目前已給付藥品之使用。其健保藥費衝擊來自本品給付價與取代藥品間的差價。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	Prolia	Fosamax	Aclasta
主成份/含量	Denosumab	Alendronate/70mg/錠	Zoledronate / 5mg
劑型/包裝	皮下注射用溶液 / 60mg/ml	錠劑 /70mg	5mg/100ml Solution for infusion
ATC 碼	M05BX04	M05BA04	M05BA08
衛生署許可適應症	<p>治療有骨折高風險之停經後婦女骨質疏鬆症：【說明】有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，包括下列任一狀況：有骨質疏鬆症骨折病史、具有多項骨折危險因子、先前接受過其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病患。對患有骨質疏鬆症之停經後婦女，Prolia 可降低脊椎、非脊椎、和髖骨骨折的發生率。</p>	<p>停經婦女骨質疏鬆症之治療、男性骨質疏鬆症之治療。</p>	<p>治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)。</p> <p>治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髖關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。</p>
使用族群	同下	同下	同下
健保給付條件	<p>停經後婦女因骨質疏鬆症(須經 DXA 檢測 BMD 之 T score \leq -2.5SD)引起脊椎或髖部骨折；或因骨質減少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之</p>	<p>(1) 限用於停經後婦女 (alendronate 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score \leq -2.5SD) 引起脊椎</p>	同左

	-2.5SD <T score <-1.0SD)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。	或髖部骨折，或因骨質疏少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 -2.5SD <T score <-1.0SD)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含)以上之骨折。 (2)治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 (3)使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清 creatinine 濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。	
健保給付價	廠商申請價：8,316/inj.	259 / 70mg/tab.	12,703/bot.
仿單建議劑量與用法	每年 2 次皮下注射	每週 1 錠	每年靜脈注射 1 次
療程	每 6 個月 1 次皮下注射，持續使用	每週 1 錠，持續使用	每年靜脈注射 5 mg，持續使用
每年花費	16,632 元 (8316 x 2)	13,468 元 (259 x 52)	12,703 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	<p>加拿大CEDAC 建議denosumab可用於停經後婦女骨質疏鬆 (postmenopausal osteoporosis)，這些婦女適合使用口服雙磷酸鹽類藥品 (oral bisphosphonates) 的條件，但因過敏或abnormalities of the esophagus (如:食道狹窄或賁門失弛緩症 (esophageal stricture or achalasia) 而無法服用口服雙磷酸鹽類藥品，且須有至少以下條件之二：</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 年齡大於75歲； ii. 事先曾有脆弱性骨折 (a prior fragility fracture); iii. 骨密度 (bone mineral density, BMD) T-score \leq -2.5
澳洲 PBAC	<p>PBAC 在以 zoledronic acid 為對照品可達到成本降低 (cost minimization) 的情況下同意給付 denosumab。</p>
英國 NICE	<p>NICE 2010年10月，發表一針對denosumab用於停經後婦女預防骨質疏鬆性骨折之評估報告，其中，建議：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Denosumab可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆導致骨折之初級防護 (primary prevention): <ol style="list-style-type: none"> I. 其無法遵守服用alendronate, risedronate或etidronate的特殊指示，或無法忍受使用上述藥品或對上述治療有禁忌； II. 其T-score、年齡與臨床骨折的危險因子 (number of independent clinical risk factors of fracture) 組合須符合相關臨床危險因子 (詳如CDE/HTA報告內容)。 2. Denosumab亦建議可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆導致骨折的次級防護 (secondary prevention)，且其無法遵守服用alendronate, risedronate或etidronate的特殊指示，或無法忍受 (intolerance) 使用上述藥品或對上述治療有禁忌 (contraindication)。

【保骼麗注射液】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 6 月 22 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

根據世界衛生組織的定義，骨質疏鬆症 (osteoporosis) 為「一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱 (bone fragility)，並使骨折的危險性明顯增高」[1]，因此治療骨質疏鬆症的目的不應僅僅是增加骨質密度、改善生活品質或減輕骨折疼痛，更應重視的是預防骨折的發生 [2]。據估計，在美國、歐洲和日本有7千5百萬人受到這種疾病的影響 [3]。在台灣 [4]，1993年台灣流行病學統計調查結果發現：65歲以上之台灣城市婦女，19.8%已有一個以上之脊椎體壓迫性骨折；男性則為12.5% [4]。分析我國健保資料發現：65歲以上婦女的髖部骨折平均年發生率為每十萬人口505例，在男性則為225例 [4, 5]，而國人髖部骨折 (hip fracture) 比率為全華人地區之冠 [4]；臺灣65歲以上骨質疏鬆症之盛行率估計為 9.24% [6]。

若根據世界衛生組織的定義，停經後婦女之骨質疏鬆症是指骨密度 (bone mineral density, BMD) 低於健康成年女性平均值2.5個標準差以下者 (a T-score ≤ -2.5) [7]。

根據美國 National Guideline Clearinghouse 所提供的 Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis 的建議 [8]:

1. 需進行 BMD test 的標準為：(a) 年齡 65 歲 (含) 以上的所有婦女，無論她們具有的危險因子多寡；(b) 停經後婦女，年齡小於 65 歲，除了具有身為白人這項危險因子之外，還另外同時具有一項以上的危險因子；(c) 已經有過骨折病史的停經後婦女。
2. 需要進行治療的條件為：(a) 當不具有危險因子時，針對髖骨 DXA 檢測後 BMD T-score 小於 -2.0 的婦女，應開始治療以降低骨折發生率；(b) 如果具有一項以上的危險因子，針對髖骨 DXA 檢測後 BMD T-score 小於 -1.5 的婦女，應開始治療以降低骨折發生率；(c) 針對之前已經發生脊椎或髖部骨折的婦女，應開始治療。

而國際骨質疏鬆症基金會 (National Osteoporosis Foundation) 及美國臨床內分泌協會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 的建議，若有吸菸、骨折家族史及體重過輕等危險因子，在 BMD T-score 小於 -1.5 即應給予骨質疏鬆症藥物治療 [9, 10]。根據中華民國骨質疏鬆症學會針對台灣婦女骨質疏鬆症之評估與治療流程有詳細的建議 [11]，而對於骨質疏鬆症可能的治療方式，茲列舉如下 [12]：

1. 預防：
 - (a) 飲食：攝取足夠的鈣質 (每天至少 1200 mg，若超過 1500 mg 則有發生腎結石或心血管疾病的可能) 和維他命 D；不酗酒；不抽煙等。
 - (b) 運動：終身持續進行體重控制和肌肉強化訓練。
2. 治療 (非藥物)：
 - (a) 物理治療 → 首先評估病人的服藥情況與計畫中的物理治療可能對病人的精神狀態所造成的改變。物理治療計劃的主要目的是要改善病人的身體功能，使得他們的日常生活所受到的影響降至最低。
 - (b) 手術。
3. 治療 (藥品)：

在我國有健保給付之藥品主要分為抗骨質再吸收劑 (anti-resorptives) 及 parathyroid hormones and analogues (副甲狀腺素及類似劑)：teriparatide 注射劑，其中，抗骨質再吸收劑 (anti-resorptives) 包括 [13]：

- 3.1 Calcitonin preparations (抑鈣激素製劑): salmon calcitonin nasal spray and injection;
- 3.2 Bisphosphonates (雙磷酸鹽類): alendronate (如 Fosamax)、zoledronate 5mg (如 Aclasta 5mg/100mL solution for infusion)、risedronate (如 Actonel)、ibandronate 3mg/3mL (如 Bonviva 3mg/3mL solution for injection);
- 3.3 Selective estrogen receptor modulators (SERMs, 選擇性雌激素接受體調節劑): raloxifene (如 Evista 60mg Tablets) 等 [13]。

目前骨質疏鬆症的標準治療主要集中在抗骨質吸收劑 (antiresorptive agents) 的使用, 以雙磷酸鹽類藥品 (bisphosphonates) 作為第一線治療 [14]。而2010年美國臨床內分泌協會針對停經後婦女骨質疏鬆症的診斷與治療提出醫療指南 (medical guideline) [15], 其第一線藥品治療上建議為: alendronate、risedronate、zoledronic acid 及 denosumab [15]。

抗骨質再吸收的治療被證明可有效的減少骨質流失及預防停經後婦女的骨折已有多數 [16]。由於關注長期使用雙磷酸鹽類藥品與潛在的骨折風險的關係 [17-19], 以及現有藥品的低用藥遵從率 (low adherence rate) [20, 21], 而在骨質代謝的病理生理學的進一步研究, 發現核因子kappa B配體 (nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 是破骨細胞驅動骨吸收, 以及後續之骨質流失的一個關鍵因素 [22]。Denosumab是一個對RANKL具專一性的完全人類單株IgG抗體 (fully human monoclonal IgG antibody), 可抑制破骨細胞的分化、活化、生存和抑制後續的骨吸收 [22]。Denosumab以皮下注射給予, 相較於對口服雙磷酸鹽的觀察, 可能會有較好的用藥遵從率 [23]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品 denosumab 是一個對 RANKL 具專一性的完全人類單株 IgG 抗體, 根據衛生署核准函(署授食字第 0999914666 號)所載, denosumab 之適應症為「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症;【說明】有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症, 包含下列任一狀況: 有骨質疏鬆症骨折病史、具有多項骨折危險因子、先前接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病人。對患有骨質疏鬆症之停經後婦女, Prolia 可降低脊椎、非脊椎和腕骨骨折的發生率。」 [24]。
2. Denosumab 之 ATC code 為 M05BX04 [25], 並無健保已給付與 denosumab ATC code 前五碼相同且可用於「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症」的藥品 [13]。有關全民健康保險藥品給付規定 (2011 年 1 月), 「骨質疏鬆症」

之治療藥品分為 5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptives) 及 5.6.2 Parathyroid hormones and analogues (副甲狀腺素及類似劑) (如表三及附錄) [13]。

表三、健保已給付且可用於「骨質疏鬆症之治療」之治療藥品 [13]

藥品名	ATC 碼	衛生署核可適應症
抗骨質再吸收劑 (anti- resorptives)		
Calcitonin preparations (抑鈣激素製劑): salmon calcitonin nasal spray、injection		
Bisphosphonates (雙磷酸鹽類)		
alendronate	M05BA04	停經婦女骨質疏鬆症之治療，男性骨質疏鬆症之治療。
zoledronate 5mg	M05BA08	治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)。治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髌關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。
ibandronate 3mg/3mL	M05BA06	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症 (BMD T score < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折。
Selective estrogen receptor modulators (SERMs, 選擇性雌激素接受體調節劑)		
raloxifene	G03XC01	預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。
Parathyroid hormones and analogues (副甲狀腺素及類似劑)		
teriparatide	H05AA02	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者，男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具高度骨折風險者。

3. Denosumab 與 alendronate 有直接比較之臨床試驗 (DECIDE study 及 STAND study) [26, 27] (這兩個試驗的療效指標是骨密度 [BMD] 及骨代謝之生化標記，兩者皆未評估骨折發生率)。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

來源	報告日期
加拿大 CADTH	√ (2011 年 03 月)
澳洲 PBAC	√ (2010 年 07 月)
英國 NICE	√ (2010 年 10 月)
其他	MEDLINE、Embase 及 Cochrane 等電子資料庫

(一) 加拿大 [28]

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 於 2011 年在審查 Common Drug Review (CDR) 對於 denosumab 的報告後 [28]，建議 denosumab 可用於停經後婦女患有骨質疏鬆症 (postmenopausal osteoporosis)，雖適合使用口服雙磷酸鹽類藥品 (oral bisphosphonates) 的條件，但因過敏或 abnormalities of the esophagus (如: 食道狹窄或食道弛緩不全症 [esophageal stricture or achalasia]) 而無法口服雙磷酸鹽類藥品，且須有至少以下條件之二：

- i. 年齡大於 75 歲；
- ii. 事先曾有脆弱性骨折 (a prior fragility fracture)；
- iii. 骨密度 (BMD) T-score ≤ -2.5 。

1. 建議的理由：

在一隨機分派雙盲安慰劑對照的試驗中 (FREEDOM trial)，針對停經後婦女併有低骨密度 (postmenopausal women with low BMD T-scores)，接受 denosumab 組的病人可顯著降低新脊椎 (vertebral) 及髖部骨折 (hip fractures) 的發生率 (incidence) (不管是在全部的試驗病人或高風險的次族群病人)。

其中，在接受治療的第 36 個月時，

1.1 新脊椎 (vertebral) 骨折的發生率：

- Denosumab 組：2.3%
- 安慰劑組：7.2%
- Absolute risk reduction (ARR): 4.8%, 95% confidence interval (CI), 3.9 to 5.8%.

1.2 髖部骨折 (hip fractures) 的發生率 (a secondary outcome):

- Denosumab 組：0.7%
- 安慰劑組：1.1%
- ARR: 0.3%, 95% CI, -0.1 to 0.7%.
- Hazard ratio (HR): 0.6, 95% CI, 0.37 to 0.97.

(二) 澳洲 [29]

審查日期：2010年07月 [29]

PBAC在以zoledronic acid為對照品可達到成本降低 (cost minimisation) 的情況下同意給付denosumab。

申請目的：

1. 限用於70歲(含)以上且BMD T-score小於(含)-3.0的骨質疏鬆症婦女(部位: 股骨頸 [femoral neck] 或腰椎 [lumbar spine] 及骨密度 (BMD) 的分數必須記載於病歷上)；
2. 停經後婦女因微創 (minimal trauma) 所造成的骨折治療。病人需要有之前的放射影像診斷及x-ray或CT-scan或MRI scan報告，並記載於病歷上。脊椎骨折需達到脊椎體前側或中段高度 (the anterior or mid portion of a vertebral body) 相對於後側高度20%以上的減損，或是該節脊椎任何部位的高度相對於上或下一節脊椎體高度有超過20%以上的減損 (a 20% or greater reduction in any of these heights compared to the vertebral body above or below the affected vertebral body)。

建議與理由

PBAC在以zoledronic acid為對照品可達到成本降低 (cost minimisation) 的情況下同意給付denosumab。Denosumab 60 mg每6個月投與一次，與zoledronic acid 5 mg每年投予一次是屬於成本效益相同劑量 (cost-effective doses)。在價格的計算上是需考量denosumab必須要有兩次的就診，在zoledronic acid則需考慮投藥的花費 [29]。

安全性：

1. PBAC雖對denosumab的長期副作用（特別是增加癌症的風險與嚴重感染的風險）有所疑慮，但PBAC知道在整體癌症發生率上，denosumab組與安慰劑組之間並無差距。從公聽會上，PBAC也了解任何因注射denosumab而導致皮膚感染，投予單一治療週期的抗生素便可有效控制。臨床醫師於公聽會上也表示此領域的專家 (the Australian Bone and Mineral Society and the Medical and Scientific Committee of Osteoporosis Australia) 皆認為因其創新的作用機轉 (novel mechanism of action)，denosumab應可在目前已給付的第一線治療藥物外提供另一選擇 (a further first line treatment option to the currently listed agents)。
2. PBAC同意不該將denosumab列為二線治療藥品 (should not be listed as second

line to current therapies)。但是對於denosumab這種僅具有有限的臨床與安全性資料，且仍在Risk Management Plans監督下的新類別藥品，PBAC認為並不適合將其列為streamlined authority listing的產品。

比較品 (comparator):

1. PBAC認為以zoledronic acid為主要對照品 (key comparator)，因為此兩產品皆為注射劑。此兩藥品於臨床結果的比較上並無顯著差異。
2. PBAC認為alendronate雖是相關的對照品但應被視為是次要的對照品 (secondary comparator)。在DECIDE [26] 與STAND [27] 試驗中，以denosumab治療12個月後可顯著增加骨密度 (bone mineral density) 值，與alendronate相較，其差異皆具統計意義（在所有的部位皆約有1%的增加）。
3. 一未正式發表之研究 (Study179) 結果顯示：在腰椎 (lumbar spine) 與1/3末梢橈骨 (distal radius) 部分，denosumab可增加較多的骨密度，但在全髖骨 (total hip)，股骨頸 (femoral neck) 與股骨粗隆 (trochanter) 則是alendronate可增加較多的骨密度。PBAC同意denosumab與alendronate在增加不同部位骨密度的臨床療效上是不確定的，且如何將骨密度的改變轉為對臨床骨折機率的改變部分仍有其不確定性。
4. PBAC注意到並無直接比較之試驗 (head-to-head trials) 可證實denosumab與其他提及之對照品在骨折 (fracture outcomes) 方面的臨床療效比較。根據間接比較研究發現，相較於alendronate、risedronate及strontium ranelate，denosumab可顯著的降低脊椎骨折的發生，但在髖部骨折部分則未有顯著差別。PBAC認為在間接比較的分析中，無法指出denosumab與zoledronic acid有統計上顯著的差異 (statistically significant differences)。
5. PBAC無法接受denosumab較口服雙磷酸鹽類藥品 (oral bisphosphonates) 有更佳之臨床療效的宣稱，並認為denosumab在療效上是與zoledronic acid相似。

用藥遵從性

PBAC注意到在 Study 232 (未發表) 的研究中，病人在接受治療12個月後，在醫囑遵從性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 部分，接受denosumab的病人，可能較接受alendronate好。由於PBAC認為zoledronic acid是比較適當的比較品，所以口服藥物之配合度的議題並不相關 (the issue of compliance with oral agents was irrelevant)。

(三) 英國 [30]

NICE於2010年10月，發表一針對denosumab用於停經後婦女預防骨質疏鬆性骨折之評估報告 (Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [NICE technology appraisal guidance 204])，以下報告為NICE technology appraisal guidance 204之重點摘要 [30]：

1. Denosumab 建議可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆症導致骨折之初級防護 (primary prevention)，適用條件如下：
 - 1.1 病人無法遵守服用alendronate、risedronate或etidronate的特殊指示，或無法忍受使用上述藥品或對上述治療有禁忌，而且
 - 1.2 其T-score之閾值（須小於或等於）、年齡與骨折的臨床危險因子 (number of independent clinical risk factors of fracture) 組合須符合下表 [30]:

年齡	臨床危險因子*		
	0	1	2
65-69	Not recommended	-4.5	-4.0
70-74	-4.5	-4.0	-3.5
75 歲以上	-4.0	-4.0	-3.0

*骨折的臨床危險因子包括髌部骨折 (hip fracture) 的家族史、每日攝取等於或超過4單位酒精與風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)。

2. Denosumab 亦建議可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆症導致骨折的次級防護 (secondary prevention)，適用病人為無法遵守服用alendronate、risedronate或etidronate的特殊指示，或無法忍受 (intolerance) 使用上述藥品或對上述治療有禁忌 (contraindication) [30]。
3. 廠商的申請資料 (the manufacturer's submission) [30]
 - 3.1 廠商的意見書有關臨床療效 (clinical effectiveness) 的資料，是來自一隨機試驗 FREEDOM，評估每6個月給予一次denosumab於骨質疏鬆症以減少骨折發生的研究。此FREEDOM試驗為多中心、雙盲、安慰劑對照，共納入7868位60至90歲的停經後婦女，其腰椎 (lumber spine)、全髌骨 (total hip)、或兩個位置（腰椎及全髌骨）的骨密度小於負2.5個標準差 (T值小於-2.5) 或大於負4.0個標準差 (T值大於-4.0)，T值採用中央的（髌骨和/或脊椎）DXA的掃描測量骨密度，以低於相同性別、在骨質高峰期的年輕、健康成年人的平均骨密度的標準差的數值表示，較低的T值代表較低的骨密度。婦女被隨機分派接受皮下注射denosumab 60 mg 或安慰劑的治療，每年兩次，為期3

年，所有參與者還需每日補充鈣和維生素 D [30]。

3.2 療效指標 [30]

3.2.1 主要療效指標 (primary outcome) 是放射診斷出新的脊椎骨折之發生 (the incidence of new radiographically diagnosed vertebral fractures)。

3.2.2 次要療效指標 (secondary outcomes) 包括第一次非脊椎骨折發生的時間，及第一次髖部骨折的時間 (time to first non-vertebral fracture and time to first hip fracture)。

3.2.3 健康相關生活品質 (health-related quality of life)，則同時利用骨質疏鬆症評估簡要版本的問卷 (osteoporosis assessment questionnaire-short version)(OPAQ-SV, 生理功能, 情緒狀態和背痛評量)和 EUROQOL-5D (EQ-5D) 問卷調查，以病人報告的結果進行基值變化的評估，屬於次要療效指標。

3.3 FREEDOM 試驗：根據接受脊椎放射診斷 (spinal radiography) 的病人，其基期 (baseline) 和之後至少一次的回診診斷，在 36 個月的試驗期間，結果為 [30]：

3.3.1 放射診斷出的新脊椎骨折率 (new radiographically diagnosed vertebral fractures) 在 denosumab 組為 2.3% (88/3702 婦女)，而安慰劑組是 7.2% (264/3691 婦女) (相對風險 [relative risk, RR] 0.32, 95% CI: 0.26 to 0.41; $p < 0.001$)；

3.3.2 臨床診斷的脊椎骨折 (clinically diagnosed vertebral fractures)：Denosumab 組 0.8% vs. 安慰劑組 2.6%, HR 0.31, 95% CI: 0.2 to 0.47; $p < 0.001$)；

3.3.3 放射診斷新的多發性脊椎骨折 (multiple new radiographically diagnosed vertebral fractures)：Denosumab 組 0.6% vs. 安慰劑組 1.6%, RR 0.39, 95% CI: 0.24 to 0.63; $p < 0.001$)；

3.3.4 Denosumab 降低非脊椎的骨折 (non-vertebral fractures)：Denosumab 組 6.5% vs. 安慰劑組 8.0%, HR 0.80, 95% CI: 0.67 to 0.95; $p < 0.001$)；

3.3.5 髖部骨折 (hip fractures)：Denosumab 組 0.7% vs. 安慰劑組 1.2%, HR 0.60, 95% CI: 0.37 to 0.97; $p = 0.04$)。

3.3.6 兩組的中途退出試驗之比率相近 (dropout rates) 而且沒有觀察到有不平衡(no imbalances) 的現象。

3.4 健康相關生活品質以 OPAQ-SV 和 EQ-5D 兩種問卷調查進行評估，時間定在基值檢測後每 6 個月一次，為期 3 年。在完成試驗的婦女當中，第 3 年健康相關生活品質評量的完成率分別為 OPAQ-SV, 83% 及 EQ-5D, 82%。基值與第

3 年健康相關生活品質的評量結果，在治療組中沒有明顯的差異。

3.5 在皮膚感染部分，接受 denosumab 治療的婦女顯著高於安慰劑組，接受 denosumab 治療的婦女有 12 位發生皮膚感染，安慰劑組有 1 位 ($p=0.002$)。

3.5.1 當廠商將所有 denosumab 的試驗匯總進行統合分析 (meta-analysis) 時，不良事件 (adverse events)、嚴重不良事件 (serious adverse events) 及因不良事件退出治療的整體發生率，denosumab 組和安慰劑組的結果相似。

3.5.2 進一步的安全性資料 (further safety data)，可從 30 個試驗得到。總共有 14,000 名病人，包括 11,000 位低骨密度或骨質疏鬆症的停經後婦女，以及為預防攝護腺癌或乳癌接受 denosumab 治療的病人。

3.6 廠商認為由於口服雙磷酸鹽類學名藥在英國普遍容易取得，預期 denosumab 可提供給不適用口服雙磷酸鹽的婦女的另一種選擇（不適用的原因：婦女不能遵守給予口服雙磷酸鹽類藥品的特別指示、或有禁忌、或不能耐受口服雙磷酸鹽類藥品）。因此，在臨床上，並不預期 denosumab 與口服雙磷酸鹽類藥品競爭 (Therefore denosumab was not expected to compete with oral bisphosphonates in clinical practice.)。在缺乏 denosumab 與所有相關比較品 (denosumab, strontium ranelate, raloxifene, teriparatide and zoledronate) 直接比較之臨床試驗 (head-to-head clinical trials) 的情況下，廠商比較每一種治療與安慰劑所有骨折發生的結果，進行了相對風險 (RRs) 的隨機效應統合分析 (random-effects meta-analysis of the relative risks [RRs])。Strontium ranelate 治療的髖部 (hip) 和手腕 (wrist) 骨折發生率的數據（以及 RRs）從 Reginster 等人在 2008 年的發表取得 [31]，文獻報告了 TROPOS 之 5 年研究的數據 [31]。如表四，廠商的統合分析結果顯示：所有的治療與安慰劑比較，形態上的脊椎骨折 (morphometric vertebral fracture) 的風險都明顯增加。Denosumab、strontium ranelate 和 zoledronate 明顯的降低臨床的脊椎骨折的風險 (the risk of clinical vertebral fractures)，但 raloxifene 並沒有（無 teriparatide 相關的資料）；同樣的，denosumab、strontium ranelate、teriparatide 和 zoledronate 明顯的降低非脊椎骨折的風險 (non-vertebral fractures)，但 raloxifene 也沒有；denosumab 和 zoledronate 明顯的降低髖部骨折 (hip fractures)，但 strontium ranelate、raloxifene 和 teriparatide 也沒有（無 raloxifene 相關的資料）；所有的治療都沒有降低手腕骨折發生的風險 (the risk of wrist fractures)。

表四. 廠商比較每一種治療與安慰劑所有骨折發生的結果，進行了相對風險 (RRs) 的隨機效應統合分析

比較品 (Comparator)	臨床脊椎骨折 的風險 (relative risk [95% CI])	非脊椎骨折的 風險 (relative risk [95% CI])	髖部骨折 (relative risk [95% CI])	手腕骨折 (relative risk [95% CI])
Denosumab	0.32 (0.21 to 0.48)*	0.81 (0.69 to 0.96)*	0.61 (0.37 to 1.0)*	0.84 (0.64 to 1.1)
Zoledronate	0.23 (0.14 to 0.37)*	0.75 (0.65 to 0.87)*	0.59 (0.42 to 0.83)*	–
Raloxifene	0.45 (0.05 to 3.82)	0.66 (0.16 to 2.65)	–	–
Strontium ranelate	0.65 (0.50 to 0.84)*	0.88 (0.78 to 0.99)*	0.89 (0.67 to 1.2)	0.98 (0.73 to 1.31)

*Statistically significant ($p \leq 0.05$).

CI, confidence interval.

3.7 廠商指出，因為嚴格和複雜的給藥方式以及治療的副作用，口服雙磷酸鹽類藥品的治療持續性和配合度 (persistence and compliance) 不佳。廠商的意見書聲明，接受口服雙磷酸鹽類藥品的病人在開始治療一年內停藥的至少有 42%，而療程中位數估計最低至 1.2 年。由於在 FREEDOM 試驗進行 2-3 年才有治療相關的不良反應，因此只有很少數的人 (<1%) 永久的停止 denosumab 的治療。

4. Consideration of the evidence [30]

在英國臨床上開始是以口服雙磷酸鹽類藥品治療 (從 alendronate 開始，如果不合適再改用 risedronate 或 etidronate)，這些治療並不適合所有的婦女，因為有些婦女無法遵照給予口服雙磷酸鹽類藥品的特殊指示、或有禁忌、或不能耐受口服雙磷酸鹽類藥品。不適合口服雙磷酸鹽類藥品的婦女，或沒有治療 (安慰劑)，或是以 strontium ranelate 為初級預防 (NICE technology appraisal guidance 160)；或沒有治療 (安慰劑)，或是以 strontium ranelate、raloxifene 為次級防護 (NICE technology appraisal guidance 161)。

評價委員會 (The Appraisal Committee) 討論停經後婦女預防骨質疏鬆脆弱性骨折的臨床需要，委員會聽取了臨床專科醫師的意見：初級預防的主要目的

是，鑑定哪些停經後婦女有骨質疏鬆脆弱性骨折的風險；次級防護的主要目的是，提供已經有骨質疏鬆脆弱性骨折，以及有進一步發生骨折風險的婦女有效的治療。

4.1 臨床專科醫師的意見：

骨質疏鬆症的治療在英國通常在基層醫療進行 (primary care) (strontium ranelate 和 raloxifene 兩者都是在基層醫療時給予)。有嚴重骨質疏鬆症的婦女可能需要更有效的藥物，如 zoledronate 或靜脈注射的 ibandronate，但是因為靜脈注射需要日間護理 (day-care) 的設施，而次級照護 (secondary care) 的容量有限。

4.2 病患專家 (the patient experts) 的意見

病患專家說，有些婦女無法接受或耐受口服雙磷酸鹽類藥品，因為不喜歡 zoledronate 治療的靜脈注射方式，較偏好 strontium ranelate 或 raloxifene；然而其他人則偏好每 12 個月靜脈注射一次的 zoledronate 甚於每天口服治療 (strontium ranelate 及 raloxifene)。

4.3 委員會同意大部份骨質疏鬆脆弱性骨折的初級和次級防護的治療是在基層醫療；也同意，不適合口服雙磷酸鹽的婦女或有嚴重的骨質疏鬆症可能需要更有效的藥品，如 zoledronate 或在第二層醫療的靜脈注射 ibandronate，而且當婦女無法接受其他治療時，teriparatide 也用於次級防護。

4.3.1 委員會總結：

對於 denosumab，用於初級預防的比較品是沒有治療（安慰劑）和 strontium ranelate，次級防護是沒有治療（安慰劑）和 strontium ranelate、raloxifene，因為基層醫療負責 strontium ranelate 和 raloxifene 的管理和監督。因此，委員會總結：denosumab 可能的比較品 (potential comparators) 是 zoledronate（用於嚴重的骨質疏鬆症）和 teriparatide（以年齡，T 值和骨質疏鬆性的骨折數定義，有明顯持續的臨床骨質疏鬆骨折，以及那些無法使用口服雙磷酸鹽的婦女，相關的定義請見 NICE Technology Appraisal 161）[30]。

4.3.2 委員會了解 denosumab 的適應症為治療停經後骨質疏鬆骨折風險增加的婦女 (The Committee was aware that the licensed indication for denosumab is for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fractures.) [30]。該委員會指出，廠商的決策問題集中在停經後被診斷有骨質疏鬆症，且不適用口服雙磷酸鹽類藥品的婦女。廠商說，因為口服雙磷酸鹽類藥品的學名藥在英國使用廣泛，denosumab 並非在臨床上與口服雙磷酸鹽類藥品競爭。委員會也注意到，廠商並未提供 denosumab 與口服雙磷酸鹽類藥品比較的分析，委員會接受廠商基於不適用口服雙磷酸鹽類藥品婦女的考量，因

此後續的討論僅集中在這個族群。

4.3.3 委員會認為，每 6 個月皮下注射一次的治療有其益處，因為可以改善治療的遵從性，尤其是對那些有吞嚥困難或無法自行站立取用口服雙磷酸鹽類藥品的婦女。委員會接受病患專家的說法，許多婦女是因為不良反應而停止使用口服雙磷酸鹽類藥品，而且通常不會再回去看她們的家庭醫師 (general practitioners, GPs)。因此 denosumab 每 6 個月一次的皮下注射，使得婦女有事先安排與醫護專業人員討論治療與不良反應的機會，因此改變其治療的遵從性與持久性。

4.3.4 委員會同意，廠商的送件資料呈現的臨床療效的證據，是來自一個大規模、有適當期間 (adequate duration)、高品質 (high-quality trial) 的比較 denosumab 與安慰劑的臨床試驗 (FREEDOM)。委員會瞭解，由於 FREEDOM 試驗並未直接的將 denosumab 與所有相關的比較品進行比較，所以廠商比較每個治療與安慰劑的試驗 (denosumab、strontium ranelate、raloxifene、teriparatide 和 zoledronate)，然後進行隨機效應的統合分析 (a random-effects meta-analysis)，以得到評估結果。

4.3.4.1 FREEDOM 臨床試驗的結果顯示：治療 36 個月後放線診斷出新脊椎骨折率的相對風險顯著減少 68% ($p < 0.001$)。委員會也注意到 denosumab 明顯地降低非脊椎骨折的風險 (HR: 0.80; 95% CI=0.37-0.97; 相對降低 40%)。

4.3.4.2 委員會總結：FREEDOM 臨床試驗的結果證明：denosumab 與安慰劑比較起來，有降低停經後婦女之骨折風險的療效。

4.3.4.3 委員會討論製造商比較每種治療與安慰劑的試驗的統合分析。然而，由於委員會注意到沒有 denosumab 與比較品直接比較的臨床數據，因此無法對 denosumab 的相對臨床療效下結論。

4.3.4.4 不良事件發生率

委員會注意到在 FREEDOM 臨床試驗中，以 denosumab 治療之病人的不良事件發生率比安慰劑組低。病患專家指出，婦女對骨質疏鬆症治療主要的關注是時間，以及經過長時間後是否會有不良事件發生。委員會瞭解 denosumab 治療可能會增加感染的風險；然而，委員會同意臨床專科醫師的證據，這個風險很低。Denosumab 用於其他適應症的試驗結果顯示：denosumab 治療可能會造成顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw)，但是，委員會同意臨床專科醫師的聲明，沒有任何證據顯示顎骨壞死與骨質疏鬆症婦女使用 denosumab 有關。臨床專科醫師確認有 14,000 位婦女接受 denosumab 的治療，而且有良好的耐受性。委員會總結：根據

denosumab 治療相關的不良反應 (adverse effects) 結果，要預防停經後婦女的骨質疏鬆脆弱性骨折，denosumab 是一種有良好耐受性的治療。

(四) 其他

1. 本評估藥品廠商之許可適應症為「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症：【說明】有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，包含下列任一狀況：有骨質疏鬆症骨折病史、具有多項骨折危險因子、先前接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病人。對患有骨質疏鬆症之停經後婦女，Prolia 可降低脊椎、非脊椎和髌骨骨折的發生率」[24]。在考慮適應症範圍的情形下，進行下列的文獻蒐尋。經以 ("denosumab"[Supplementary Concept] OR "denosumab"[All Fields]) AND ("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[MeSH Terms]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) AND ("double-blind method"[MeSH Terms] OR ("double-blind"[All Fields] AND "method"[All Fields]) OR "double-blind method"[All Fields] OR ("double"[All Fields] AND "blind"[All Fields]) OR "double blind"[All Fields]) 為搜尋策略，於 2011 年 6 月 07 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/CEPS 等資料庫，針對「停經後婦女骨質疏鬆症」病人，排除三篇與安慰劑對照之第三期臨床試驗 (phase III study) [32-34] 及第二期臨床試驗 (phase II study) [20, 35]，以下之報告整理為 denosumab 和 alendronate 直接比較試驗 (DECIDE study) 及針對之前已使用 alendronate 治療的病人、轉換為使用 denosumab 之試驗 (STAND study)，以及 Camilla von Keyserlingk 等人於 2011 年發表針對“Denosumab 用於低骨量 (low bone mass) 及停經後婦女之骨質疏鬆症的臨床療效與安全性”之統合分析研究 [36]。及一篇於 2011 年發表針對“Denosumab 與 alendronate 對於服藥遵從性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 部分之比較研究”。

2. Denosumab 及 alendronate 直接比較 (head to head comparison) 研究 (DECIDE study) (noninferiority clinical trial) [26]

- 2.1 此為一多中心、雙盲、比較 denosumab 與 alendronate 用於骨質疏鬆症的停

經後婦女併有低骨量 (low bone mass) 之臨床療效與安全性，共收納1189位病人 (treatment-naïve subjects)，以1:1的比例隨機被分派至：

2.1.1 Denosumab 皮下注射劑 (60 mg 每6個月給予一次，合併每星期給予一次的口服安慰劑) (n=594) 或

2.1.2 口服 alendronate 每星期給予一次 (70 mg)，合併每6個月給予一次皮下注射之安慰劑 (n=595)。

2.2 在第6個月及第12個月時分析全髖骨 (total hip)、股骨頸、股骨粗隆、腰椎及 one-third radius 之骨密度 (BMD) 變化且在第1, 3, 6, 9及12個月觀察骨代謝指標 (bone turnover markers) 變化。

2.3 安全性部分則評估不良事件及檢驗值 (laboratory values)。

2.4 結果：

2.4.1 全髖骨 (total hip) 部分，在治療第12個月時，denosumab 較 alendronate 可顯著增加骨密度 (3.5% vs. 2.6%; $p < 0.0001$)。

2.4.2 在接受檢測的所有骨頭部位 (measured skeletal sites)，denosumab 可顯著增加骨密度 (12-month treatment difference: 0.6%, femoral neck; 1.0%, trochanter; 1.1%, lumbar spine; 0.6%, one-third radius; $p \leq 0.0002$ all sites)。

2.4.3 Denosumab 與 alendronate 相較，可顯著降低骨代謝指標 (bone turnover markers)

2.4.4 在不良事件及檢驗值部分，denosumab 與 alendronate 相似。

3. 針對之前已使用 alendronate 治療的病人，轉換為使用 denosumab (STAND study) [27]

3.1 此為一多中心 (multicenter)、多國 (international)、隨機分派、雙盲、雙虛擬 (double-dummy) 之 active comparator phase 3 trial。

3.2 共收納504位停經後婦女 (年齡 [含] 55歲以上，骨密度 T-score 小於-2.0及大於或等於-4.0)，這些收納的病人服用 alendronate 皆至少6個月。病人被隨機分派至繼續服用一星期一次的 alendronate 70 mg (n=251) 或每6個月皮下注射 denosumab 60 mg (n=253)，然後持續追蹤12個月。

3.3 評估：骨密度 (BMD) 的改變及骨代謝之生化標記 (biochemical markers of bone turnover)；

3.3.1 主要療效指標：在治療 12 個月後，total hip 骨密度與基期 (baseline) 之比較；

3.3.2 次要療效指標：在 3 個月時，serum CTX-I 與基期比較之改變百分比；及在第 12 個月時，lumbar spine 骨密度與基期比較之改變百分比；

3.3.3 其他指標包括：

在第12個月時，femoral neck and one-third radius 之骨密度與基期比較之改變百分比；

3.3.4 安全部分之指標 (safety endpoints)：adverse events, changes in safety laboratory analytes, serum calcium levels, and vital signs.

3.4 結果：

3.4.1 接受 denosumab 之病人的全髖骨 (total hip) 骨密度增加 1.90%；而接受 alendronate 者增加 1.05%，兩者達到統計上顯著的差異 ($p < 0.0001$)；

3.4.2 在 lumbar spine、femoral neck 及 1/3 radius，接受 denosumab 的病人相較於接受 alendronate，顯著增加骨密度 ($p < 0.0125$)；

3.4.3 Median serum CTX levels:

Denosumab組與alendronate組相較，有顯著降低之 median serum CTX levels ($p < 0.0001$)；

3.4.4 在不良事件及嚴重不良事件部分，兩組的發生率無顯著差異。

3.5 結論：

由此試驗發現：之前接受alendronate至少6個月以上的病人，換成接受每6個月皮下注射denosumab 60 mg，然後持續追蹤12個月後，在接受檢測的所有骨頭部位 (all measured skeletal sites)，denosumab 可增加骨密度，及可減少骨代謝指標 (bone turnover)。在安全性部分，兩組的情況相似。

4. Camilla von Keyserlingk 等人於 2011 年發表一統合分析「Denosumab 用於低骨量 (low bone mass) 及骨質疏鬆症的停經後婦女之臨床的療效與安全性」 [36] 。

4.1 方法：系統性文獻回顧並進行統合分析，搜尋 MEDLINE、Embase 和 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 等資料庫，搜尋資料庫的時間從開始至 2010 年 2 月 3 日止。主要針對：隨機分派、對照且以低骨量（低骨密度或骨質疏鬆症）的停經後婦女為對象之臨床試驗，比較 denosumab 與安慰劑治療的有效性 (efficacy) 和安全性。

4.2 療效 (efficacy) 是以對照試驗報告中的治療組和安慰劑組骨折的總發生率 (overall incidence of fractures) – 包括合併臨床和放射學診斷的骨折。根據觀察到的異質性的數量，使用固定或隨機效應模型 (fixed or random effects model)，以 Mantel-Haenszel 方法來計算風險比 (risk ratios, RRs) 及其 95% 信賴區間 (CI)。安全性/耐受性是針對以嚴重不良事件 (SAEs)、與感染或腫瘤有關之嚴重不良事件、以及因不良事件而停止試驗的百分比為基礎的報告進行評估。

4.3 結果：

此研究確認了 148 篇可能相關文獻，經過篩選標題和摘要後，排除其中的 137 篇文獻。因此，一共審查了 11 篇文獻的全文。根據訂定的資格標準，納入 4 個試驗進行統合分析(包括 8864 個隨機病人)符合納入研究的標準 [32, 33, 35, 37]。

4.4 在這四個試驗中 [32, 33, 35, 37]，因為納入試驗的病人，在骨密度 T 值有變異性 (在 Cummings 的研究：T 值 ≤ -2.5 且 ≥ -4.0 [37]；在 Bone 的研究 [32] 和 Ellis 的研究 [33]：T 值 ≤ -1.0 且 ≥ -2.5 ；在 Lewiecki 的研究：T 值 ≤ -1.8 且 ≥ -4.0 [35])；及試驗時間有變異性，Bone [32]，Ellis [33]，和 Lewiecki [35] 使用 2 年之時間間隔的數據，而 Cummings [37] 用 3 年的數據。為了檢查可能因異質性 (heterogeneity) 產生的偏差 (bias)，所以，Camilla von Keyserlingk 等人進行二個單維敏感度性分析 (2 one-way sensitivity analyses)。

4.5 療效：

4.5.1 Denosumab 組相較於安慰劑組，發生骨折的風險比 (95% CI) 為 0.58 (0.52 to 0.66)；

4.5.2 安全性：Denosumab 組相較於安慰劑組，

4.5.2.1. 嚴重不良事件的風險比 (95% CI) 為 1.33 (0.83 to 2.14)，結果未有統計顯著意義；

4.5.2.2. 與感染有關之嚴重不良事件的風險比 (95% CI) 為 2.10 (0.64 to 6.90)，結果也未有顯著的意義；

4.5.2.3. 發生腫瘤的風險比 (95% CI) 為 1.11 (0.91 to 1.36)，結果未有顯著的意義；

4.5.2.4. 因不良事件而中止試驗的風險比 (95% CI) 為 1.10 (0.83 to 1.47)，結果也是不顯著；

4.5.2.5 發生死亡的風險比 (95% CI) 為 0.78 (0.57 to 1.06)，結果不具統計顯著意義。

4.5.3 敏感性分析

排除 Ellis 之試驗 [33] 的所有結果所進行的敏感度分析顯示：風險比 (95% CI) 的改變有限(骨折風險比：從 0.58 [0.52, 0.66] 到 0.58 [0.51, 0.67])；(嚴重不良事件的風險比：從 1.33 [0.83, 2.14] 到 1.29 [0.67, 2.49])；與感染有關之嚴重不良事件的風險比：從 2.10 [0.64, 6.90] 至 2.32 [0.36, 14.85])；腫瘤的風險比：由 1.11 [0.91, 1.36] 到 1.12 [0.91, 1.37])；(死亡率的風險比：維持不變)；但嚴重不良事件和與感染有關之嚴重不良事件的結果可觀察到異質性。從 Cummings [37] 的研究中，以 2 年取代 3 年數據進行敏感性分析，結果並未改變骨折的風險比；經敏感度分析後研究結果仍維持穩固 (Findings remained robust to sensitivity analyses.)。

4.6 結論：

4.6.1 此統合分析結果發現 denosumab 比安慰劑顯著地減少骨折的相對風險。

4.6.2 Denosumab 組的病人有較多的不良事件，但 denosumab 組和安慰劑組的安全性差異並未達統計上的顯著意義。Denosumab 組的死亡率較安慰劑組低，但也沒有統計上的顯著意義。

4.6.3 需注意的是在不同的試驗間有異質性存在，如觀察到的嚴重不良事件和與感染有關之嚴重不良事件的風險結果。

4.6.3.1 試驗樣本數各不相同。Bone [32]，Ellis [33]，與Lewiecki [35] 的試驗受試者較少，而Cummings [37] 的試驗有超過7000位病人。

4.6.3.2 病人的特性具變異性。相較於其他的試驗，Ellis [33] 的病人族群中，有較不嚴重的平均骨密度T值，並且也有非轉移性乳癌的婦女。排除Ellis [33] 試驗的所有結果所進行的敏感度分析，發現嚴重不良事件和與感染有關之嚴重不良事件的風險結果有異質性。

4.6.3.3 試驗期間也有變異性。Cummings的試驗 [37] 是基於3年的數據，而其他試驗是2年期間。將Cummings試驗 [37] 的骨折發生率數據以2年取代3年後進行敏感性分析，結果顯示並沒有改變denosumab組相較於安慰劑組的骨折風險比。

5. Denosumab 與 alendronate 對於服藥遵從性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 部分之比較研究 [38]。

此試驗為多中心、隨機分派、開放標籤 (open-label)，共收納250位停經後婦女併有低骨密度 (postmenopausal women with low BMD T-scores)，試驗設計為：交叉試驗 (crossover study)，試驗期間為2年，病人分別接受每6個月

給予一次皮下注射之denosumab 60 mg (n=126) 或每週服用一次之alendronate 70 mg (n=124)，用藥期間為各一年。

5.1 其中，對於服藥遵從性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 的定義為：

5.1.1 配合度 (compliance) : receiving both denosumab doses 6 (\pm 1) months apart or 80–100% of alendronate doses;

5.1.2 持續性 (persistence) : receiving both denosumab doses and completing the month 12 visit within the visit window or \geq 2 alendronate doses in the final month;

5.1.3 服藥遵從性 (adherence) : achieving both compliance and persistence.

5.2 此研究所整理的數據為前12個月的數據 (This report includes data from the first 12 months (treatment period 1))。

5.3 結果 [38] :

5.3.1 主要之試驗指標 (primary study endpoint) :

在接受治療第12個月時，在服藥遵從性 (adherence) 部分：

- Alendronate組：76.6% (95/124)
- Denosumab組：87.3% (110/126)

5.3.2 而denosumab相較於alendronate在治療12個月後之風險比 (risk ratios) :

- Non-adherence 部分：0.58 ($p=0.043$)
- Non-compliance 部分：0.48 ($p=0.014$)
- Non-persistence 部分：0.54 ($p=0.049$)

5.3.3 病人在治療之必要性 (treatment necessity)、偏好度 (preference) 及滿意度 (satisfaction) 部分，denosumab組皆高於alendronate組。

5.3.4 在不良事件部分，denosumab組的發生率為72%，高於alendronate組 (64.1%) ($p=0.403$)。

四、療效評估結論

1. 加拿大 CEDAC 建議 denosumab 可用於停經後婦女骨質疏鬆症 (postmenopausal osteoporosis)，這些婦女適合使用口服雙磷酸鹽類藥品 (oral bisphosphonates) 的條件，但因過敏或 abnormalities of the esophagus (如:食道狹窄或食道弛緩不全症 [esophageal stricture or achalasia]) 而無法服用口服雙磷酸鹽類藥品，且須有至少以下條件之二：

- 1.1 年齡大於75歲；
 - 1.2 事先曾有脆弱性骨折 (a prior fragility fracture)；
 - 1.3 骨密度 (BMD) T-score ≤ -2.5 。
2. PBAC 在以 zoledronic acid 為對照品可達到成本降低 (cost minimisation) 的情況下同意給付 denosumab。
- 2.1 PBAC 認為 alendronate 雖是相關的對照品但應被視為是次要的對照品 (secondary comparator)。在 DECIDE 與 STAND 試驗中，denosumab 與 alendronate 相較，治療12個月後可顯著增加骨密度值，其差異皆具統計意義（在所有的部位皆約有1%的增加）。
 - 2.2 PBAC 注意到並無直接比較之試驗 (head-to-head trials) 可證實 denosumab 與其他提及之對照品在骨折 (fracture outcomes) 方面的臨床療效比較。根據間接比較研究發現，相較於 alendronate、risedronate 及 strontium ranelate，denosumab 可顯著的降低脊椎骨折 (vertebral fractures) 的發生，但在髖部骨折 (hip fractures) 部分則未有顯著差別。
 - 2.3 用藥遵從性：PBAC 注意到在 Study 232 的研究中，病人在接受治療12個月後，在服藥遵從性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 部分，接受 denosumab 的病人，可能較接受 alendronate 好。
3. 在英國，NICE 於2010年10月，發表一針對 denosumab 用於停經後婦女預防骨質疏鬆性骨折之評估報告，其中，建議：
- 3.1 Denosumab 可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆症導致骨折之初級防護 (primary prevention)，適用條件如下：
 - 3.1.1 病人無法遵守服用 alendronate、risedronate 或 etidronate 的特殊指示，或無法忍受使用上述藥品或對上述治療有禁忌，而且
 - 3.1.2 其 T-score 之閾值（須小於或等於）、年齡與骨折的臨床危險因子 (number of independent clinical risk factors of fracture) 組合須符合下表：

年齡	臨床危險因子*		
	0	1	2
65-69	Not recommended	-4.5	-4.0
70-74	-4.5	-4.0	-3.5
75 歲以上	-4.0	-4.0	-3.0

*骨折的臨床危險因子包括髖部骨折 (hip fracture) 的家族史、每日攝取等於或超過 4 單位酒精與風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)。

3.2 Denosumab亦建議可用於高危險性更年期婦女因骨質疏鬆症導致骨折的次級防護 (secondary prevention)，適用病人為無法遵守服用alendronate、risedronate或etidronate的特殊指示，或無法忍受 (intolerance) 使用上述藥品或對上述治療有禁忌 (contraindication)。

3.3 主要參考的臨床療效 (clinical effectiveness) 的資料，為多中心、雙盲、安慰劑對照之隨機分派臨床試驗 (FREEDOM study)，此研究評估每6個月給予一次denosumab於骨質疏鬆症並降低骨折的研究。共納入7868個60至90歲的停經後婦女，其腰椎 (lumber spine)、全髖骨 (total hip)、或兩個位置 (lumber spine 及 total hip) 的骨密度小於負2.5個標準差 (T值 < -2.5) 或大於負4.0個標準差 (T值 > -4.0)，

3.3.1 療效指標：

3.3.1.1 主要療效指標 (primary outcome) 是放射診斷新的脊椎骨折的發生率 (the incidence of new radiographically diagnosed vertebral fractures)。

3.3.1.2 次要療效指標 (secondary outcomes) 包括第一次非脊椎骨折發生的時間，及第一次髖部骨折的時間 (time to first non-vertebral fracture and time to first hip fracture)。

3.3.1.3 健康相關生活品質 (health-related quality of life)，則同時利用骨質疏鬆症評估簡要版本的問卷 (OPAQ-SV 及 EQ-5D) 問卷調查，以病人報告的結果進行基值變化的評估，屬於次要療效指標。

3.3.2 FREEDOM 試驗：根據接受脊椎放射診斷 (spinal radiography) 的病人數，其基期 (baseline) 和之後至少一次的回診診斷，在 36 個月的試驗期間，結果為：

3.3.2.1 放射診斷的新脊椎骨折率 (new radiographically diagnosed vertebral fractures)：在 denosumab 組為 2.3% (88/3702 婦女)，而安慰劑組是 7.2% (264/3691 婦女) (相對風險 [relative risk, RR] 0.32, 95% CI: 0.26 to 0.41; $p < 0.001$)；

3.3.2.2 臨床診斷的脊椎骨折 (clinically diagnosed vertebral fractures)：Denosumab 組 0.8% vs. 安慰劑組 2.6%, HR 0.31, 95% CI: 0.2 to 0.47; $p < 0.001$)；

3.3.2.3 放射診斷新的多發性脊椎骨折 (multiple new radiographically diagnosed vertebral fractures)：Denosumab 組 0.6% vs. 安慰劑組 1.6%, HR 0.39, 95% CI: 0.24 to 0.63; $p < 0.001$)；

3.3.2.4 Denosumab 降低非脊椎的骨折 (non-vertebral fractures) :

Denosumab 組 6.5% vs. 安慰劑組 8.0%, HR 0.80, 95% CI: 0.67 to 0.95; $p < 0.001$);

3.3.2.5 髖部骨折 (hip fractures) : Denosumab 組 0.7% vs. 安慰劑組 1.2%, HR 0.60, 95% CI: 0.37 to 0.97; $p = 0.04$)。3.3.2.6 兩組的中途退出試驗之比率相近 (dropout rates) 而且沒有觀察到有不平衡(no imbalances) 的現象。

3.3.3 健康相關生活品質以 OPAQ-SV 和 EQ-5D 兩種問卷調查進行評估, 第 3 年健康相關生活品質評量的完成率分別為 OPAQ-SV, 83% 及 EQ-5D, 82%。基值與第 3 年健康相關生活品質的評量結果, 在治療組中 (treatment group) 沒有明顯的差異。

3.3.4 在皮膚感染部分, 接受 denosumab 治療的婦女顯著高於安慰劑組, 接受 denosumab 治療的婦女有 12 位發生皮膚感染, 安慰劑組有 1 位 ($p = 0.002$)。

3.3.5 在缺乏 denosumab 與所有相關比較品 (denosumab, strontium ranelate, raloxifene, teriparatide 和 zoledronate) 直接比較之臨床試驗 (head-to-head clinical trials) 的情況下, 廠商直接比較每一種治療與安慰劑所有骨折發生的結果, 進行了相對風險 (RRs) 的隨機效應統合分析 (random-effects meta-analysis of the relative risks [RRs])。廠商的統合分析結果顯示: 所有的治療與安慰劑比較, 形態上的脊椎骨折 (morphometric vertebral fracture) 的風險都明顯增加。Denosumab、strontium ranelate 和 zoledronate 明顯的降低臨床的脊椎骨折的風險 (the risk of clinical vertebral fractures), 但 raloxifene 並沒有 (無 teriparatide 相關的資料); 同樣的, denosumab、strontium ranelate、teriparatide 和 zoledronate 明顯的降低非脊椎骨折的風險 (non-vertebral fractures), 但 raloxifene 也沒有; denosumab 和 zoledronate 明顯的降低髖部骨折 (hip fractures), 但 strontium ranelate、raloxifene 和 teriparatide 也沒有 (無 raloxifene 相關的資料); 所有的治療都沒有降低手腕骨折發生的風險 (the risk of wrist fractures)。

3.4 委員會總結:

3.4.1 Denosumab 可能的比較品 (potential comparators) 是 zoledronate (用於嚴重的骨質疏鬆症) 和 teriparatide (以年齡, T 值和骨質疏鬆性的骨折數定義, 有明顯持續的臨床骨質疏鬆骨折, 以及那些無法使用口服雙磷酸鹽的婦女, 相關的定義如 NICE Technology Appraisal 161)。委員會認為, 每 6 個月皮下注射一次的治療有其益處, 如

denosumab，因為可以改善治療的遵從性，尤其是對那些有吞嚥困難或無法自行站立取用口服雙磷酸鹽類藥品的婦女。

3.4.2 FREEDOM 臨床試驗的結果證明，denosumab 與安慰劑比較，有降低停經後婦女之骨折風險的療效。

4. 有二個第三期臨床試驗 (DECIDE study and STAND study) 直接比較 denosumab 與 alendronate。這兩個試驗的療效指標是骨密度 (BMD) 及骨代謝之生化標記，兩者皆未評估骨折發生率。結果摘要如下：

4.1 DECIDE study 為一多中心、雙盲、比較 denosumab 與 alendronate 用於骨質疏鬆症的停經後婦女併有低骨量 (low bone mass) 之臨床療效與安全性，共收納1189位病人 (treatment-naïve subjects)，以1:1的比例隨機被分派至：

4.1.1 Denosumab 皮下注射劑 (60 mg 每6個月給予一次，合併每星期給予一次的口服安慰劑) (n=594) 或

4.1.2 口服alendronate 每星期給予一次 (70 mg)，合併每6個月給予一次皮下注射之安慰劑 (n=595)。

4.1.3 結果：

4.1.3.1 全髖骨 (total hip) 部分，在治療第12個月時，denosumab 較 alendronate 可顯著增加骨密度 (3.5% vs. 2.6%; $p < 0.0001$)。

4.1.3.2 在接受檢測的所有骨頭部位 (measured skeletal sites)，denosumab 可顯著增加骨密度 (12-month treatment difference: 0.6%, femoral neck; 1.0%, trochanter; 1.1%, lumbar spine; 0.6%, one-third radius; $p < 0.0002$ all sites)。

4.1.3.3 Denosumab 與 alendronate 相較，可顯著降低骨代謝指標 (bone turnover markers)。

4.1.3.4 在不良事件及檢驗值部分，denosumab 與 alendronate 相似。

4.2 STAND study，此為針對之前已使用 alendronate 治療的病人，轉換為使用 denosumab 之多中心、國際性、隨機分派、雙盲、雙虛擬 (double-dummy) 試驗。共收納504位停經後婦女 (年齡 [含] 55歲以上，骨密度 T-score 小於-2.0及大於或等於-4.0)，這些收納的病人服用 alendronate 皆至少6個月。

4.2.1 病人被隨機分派至繼續服用一星期一次的 alendronate 70 mg (n=251) 或每6個月皮下注射 denosumab 60 mg (n=253)，然後持續追蹤12個月。

4.2.2 在結果部分，

4.2.2.1 接受denosumab之病人的全髖骨 (total hip) 骨密度增加1.90%；而接受alendronate者增加1.05%，兩者達到統計上顯著的差異 ($p<0.0001$)；

4.2.2.2 在lumbar spine、femoral neck及1/3 radius，接受denosumab的病人相較於接受alendronate，顯著增加骨密度 ($p<0.0125$)；

4.2.2.3 Median serum CTX levels: Denosumab組與alendronate組相較，有顯著降低之 median serum CTX levels ($p<0.0001$)；

4.2.2.4 在不良事件及嚴重不良事件部分，兩組的發生率無顯著差異。

4.2.3 結論:

由STAND試驗發現：之前接受alendronate至少6個月以上的病人，換成接受每6個月皮下注射denosumab 60 mg，然後持續追蹤12個月後，在接受檢測的所有骨頭部位 (all measured skeletal sites)，denosumab 可增加骨密度，及可減少骨代謝指標 (bone turnover)。在安全性部分，兩組的情況相似。

5. Kendler DL等人於2011年發表一有關“Denosumab與alendronate對於遵醫囑性 (adherence)、配合度 (compliance) 及持續性 (persistence) 部分之比較研究”。此試驗為多中心、隨機分派、開放標籤 (open-label)，共收納250位停經後婦女併有低骨密度 (postmenopausal women with low BMD T-scores)，試驗設計為：交叉試驗 (crossover study)，試驗期間為2年，病人分別接受每6個月給予一次皮下注射之denosumab 60 mg (n=126) 或每週服用一次之alendronate 70 mg (n=124)，用藥期間為各一年。此篇文章之相關數據為前12個月的數據 (period 1)，在結果部份，

5.1 主要之試驗指標 (primary study endpoint)：

在接受治療第12個月時，在遵醫囑性 (adherence) 部分：

- Alendronate組：76.6% (95/124)
- Denosumab組：87.3% (110/126)

5.2 而denosumab相較於alendronate在治療12個月後之風險比 (risk ratios)：

- Non-adherence 部分：0.58 ($p=0.043$)
- Non-compliance 部分：0.48 ($p=0.014$)
- Non-persistence 部分：0.54 ($p=0.049$)

5.3 病人在治療之必要性 (treatment necessity)、偏好度 (preference) 及滿意度 (satisfaction) 部分，denosumab組皆高於alendronate組。

5.4 在不良事件部分，denosumab組的發生率為72%，高於alendronate組 (64.1%) ($p=0.403$)。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	√(2011 年 03 月)
澳洲 PBAC	√(2010 年 07 月)
英國 NICE	√(2010 年 10 月)
其他	1. MEDLINE、EMBASE 及 Cochrane 等電子資料庫（至民國 100 年 06 月 05 日止） 2. 2010/11/05 Scottish Medicines Consortium 3. 廠商提供資料

（一）加拿大

CEDAC 建議 [28] 有條件給付 denosumab（詳見本報告療效部份 CEDAC 建議之給付條件）的經濟考量，乃根據廠商所呈送的成本效用分析（cost-utility analysis）結果。以下是廠商進行分析的方法及各參數：

1. 停經後骨質疏鬆病人的基本特性主要參考自 FREEDOM 試驗中的病人資料，並進而比較 denosumab 與 alendronate, risedronate 及無治療在病人終生（約 25 年）的成本效用。
2. 以 Markov 世代模型進行以下 8 個健康狀態的模擬：安好狀態（目前無骨折）、髖部骨折、脊椎骨折、腕骨骨折、其它部位骨折、脊椎骨折後、髖部骨折後、及死亡。
3. Denosumab 的療效結果引自 FREEDOM 試驗；alendronate 及 risedronate 相較於安慰劑的療效結果則引自英國 NICE 所執行的統合分析。因目前仍未有各藥物間的對決試驗，所以採間接比較結果，而 denosumab 降低骨折風險的點估計值較低。
4. 廠商假設治療期間是 5 年，且已降低的骨折風險會在停藥後 2 年內呈線性減少到原骨折風險基礎值。
5. 因不同骨折狀態所減少的生活品質則引自文獻資料。

承上，廠商估計：病人接受 denosumab 治療比接受 alendronate 治療、多一個調整品質後存活人年（quality adjusted life years，QALY）所需的費用是 61,000~110,000 加幣。對於無法使用口服 bisphosphonate 的病人，denosumab 比無治療多一個 QALY 所需的費用是 42,915~88,935 加幣。若只考慮 FREEDOM 試驗中的高風險次群體病人，則 denosumab 比無治療每多一個 QALY 所需的費

用降低，所需的費用是 29,000 加幣。

Denosumab 一年的藥費 (660 加幣) 皆比口服 bisphosphonate (131~332 加幣) 及 raloxifene (335 加幣) 貴。

(二) 澳洲

PBAC 認為 [29]: 廠商所呈送的經濟分析雖然分別呈現初級與次級病人群的模型分析結果，但所引用的療效數據卻是引用總病人群 (混合初級與次級病人群) 的間接比較資料。結果顯示：在初級及次級預防上，denosumab 比其它比較品、每增加一個 QALY 所需的費用 (即遞增成本效果比 ICER) 之範圍分別在 15,000~45,000 澳幣之間，及少於 15,000 澳幣。

廠商並推估 denosumab 上市後第五年的可能使用人數為 50,000~100,000 人，其中各有 56% 及 44% 的病人是因為初級及次級預防；denosumab 可能在上市後第五年花費 PBS 每年約 1~3 千萬澳幣。但 PBAC 認為上述估計存有極高的不確定性，且用藥的大部分病人比較可能是用於次級預防；而且廠商並未分別呈現 denosumab 在初級及次級預防的淨費用，PBAC 認為光是次級預防的淨費用，可能就要每年約 1~3 千萬澳幣。

最後 PBAC 建議收載 denosumab 是基於其比 zoledronic acid 減少成本，denosumab 與 zoledronic acid 的療效相當劑量 (equi-effective doses) 分別是每六個月 60mg 及每年 5 mg；且核價上應將兩藥的就診需求花費納入，例如使用 denosumab 需計算一年就診 2 次及施打費用，而使用 zoledronic acid 則需計算施打費用。

(三) 英國[30]

廠商分別就以下 2 個世代進行模型分析，以了解 denosumab 在各情境下的成本效果：

A 世代，70 歲以上 (含) 骨質疏鬆 (T-score \leq 2.5 SD)、且不適用口服 bisphosphonate 的婦女初級預防脆弱性骨折 (fragility fractures)。

B 世代，70 歲以上 (含) 骨質疏鬆 (T-score \leq -2.5 SD) 及先前有過脆弱性骨折、且不適用口服 bisphosphonate 的婦女次級預防脆弱性骨折再發生。

1. 廠商採 5 年的治療時間，6 個月為一模擬週期 (且進行半週期校正 half-cycle correction)，研究時間為終生 (死亡或 100 歲)，進行以下健康狀態

的模擬：安好狀態、髖部骨折、臨床診斷之脊椎骨折、腕骨骨折、其它部位（骨盆、股骨幹、脛骨、腓骨、肱骨、肩胛骨、鎖骨、肋骨或胸骨）骨折；另外也包含 2 個健康狀態 - 髖部骨折後及脊椎骨折，以考量因該 2 種骨折所造成的長期成本與影響，而對於腕骨或其它部位的骨折，則假設不具長期成本與影響。一旦病人發生骨折，便停留在該骨折狀態 2 個週期（1 年）；之後，如果發生的是腕骨或其它部位骨折，便模擬返回安好狀態；但如果是髖部或脊椎骨折，則模擬進入骨折後狀態。且發生脊椎骨折的病人將不會發生腕骨或其它骨鬆骨折（除了後續的髖部或脊椎骨折之外）。因缺乏臨床相關證據，廠商所提出的模式並非 treatment-sequencing 模式。

2. 廠商所提的基本案件分析假設：研究世代中的骨鬆婦女在持續治療 5 年後，其終生的相關醫療花費及 QALY 都可追蹤；這與以下兩種經濟模式分析一致：NICE Technology Assessment (TAG) 160 - 「alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, 及 strontium ranelate 等初級預防停經婦女的骨鬆脆弱性骨折」, 和 TAG 161-「alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate, 及 teriparatide 次級預防停經婦女的骨鬆脆弱性骨折」。
3. 其次群體分析並就先前未有骨折或曾有骨折的病人在不同年齡層（55-75 歲，5 歲為一年齡分組），及 T-score (-2.5~-4.0 SD) 進行；敏感性分析則評估「是否出現其它獨立的骨折風險因子」、「先前未有或曾有骨折」、及「治療持續性 (persistence) 與「配合度 (compliance)」對成本效果的影響。「治療持續性」指治療開始到結束的時間；「配合度」則是病人是否符合用藥時間、劑量、及頻率的比列。在 5 年治療期間內，所有治療的持續性與配合度皆假設為 100%。而對口服治療及 denosumab 亦採敏感度分析。
4. 各項參數-
 - (1) 骨折風險考量了一般人群的骨折風險、骨鬆後增加的骨折風險、及治療後可降低的骨折風險。分別由文獻資料及 National Health and Nutrition Examination 調查 III 資料庫獲得。
 - (2) 廠商假設病人治療 5 年後，一旦停藥，其已降低的骨折風險會在停藥後 1 年內呈線性減少到原骨折風險基礎值。每種治療相對於安慰劑對脊椎、髖部、及腕骨骨折的相對風險將採各治療間的直接比較，但無相關資料時，則採以下假設 -
 - a. 當無各治療對臨床脊椎骨折的相對風險資料時，便採 morphometric 脊椎骨折的相對風險值。
 - b. 當無各治療對腕骨及髖部的相對風險資料時，可採 1.00。
 - c. 因目前無 ibandronate^(iv) 相對於安慰劑的療效證據，因此採 ibandronate^(iv) 的療效資料。
 - d. 所有治療對其它部位骨折的風險皆採 1.00，因為在各研究中，「其它部位骨折」並未有一致的定義。

- e. 根據文獻資料，模式亦考慮骨折後增加的死亡風險，包含髖部或脊椎骨折後一年及後續增加的死亡風險；但對其它部位骨折後增加的死亡風險只發生於骨折後一年。而所有部位骨折後，病人的 30% 死亡風險皆假設可歸因於骨折後的共病，此假設亦與 TAG 160 及 161 相同。
- f. 因骨折所喪失的效用 (disutilities) - 由廠商系統性回顧相關文獻所得。
- g. 腕骨骨折的治療費用與喪失的生活品質只模擬一年；但髖部或脊椎骨折的治療費用與喪失的生活品質則持續進入模擬。
- h. 成本包含藥物治療費用 (含各藥物給予及監測的費用)，骨折治療費用 (參考住院費用統計資料，專家意見，文獻資料及現有資料分析)，嚴重藥物不良反應 (如口服 bisphosphonate 引起的胃腸道不良反應，及 denosumab 引起的蜂窩性組織炎) 治療費用。
5. 廠商所執行的基礎方案分析為：對先前未有骨折或曾有骨折的病人，denosumab 與各主要參考品 (無治療，raloxifen 及 strontium ranelate)，及各次要參考品 (zoledronate，ibandronate 及 teriparatide) 與 denosumab 比較時的 ICER，可詳見表五及六。當 denosumab 與各次要參考品比較時，denosumab 都是花費最低的治療。

表五 Denosumab 與各主要參考品比較的遞增成本、(I-C，英鎊)、調整品質後存活人年 (I-QALYs) 與成本效果比值 (ICER，英鎊/QALY)

預防	No treatment			Raloxifen			Strontium ranelate		
	I-C	I-QALYs	ICER	I-C	I-QALYs	ICER	I-C	I-QALYs	ICER
Denosumab vs.									
初級	1,680	0.057	29,223	371	0.039	9,289	-4	0.041	dominate*
次級	1,483	0.120	12,381	133	0.065	2,046	-155	0.076	dominate*
Raloxifen vs.									
初級	1,310	0.018	74,239	--	--	--	-374	0.002	dominate [§]
次級	1,351	0.055	24,524	--	--	--	-288	0.011	dominate [§]
Strontium ranelate vs.									
初級	1,684	0.016	102,592	--	--	--	--	--	--
次級	1,638	0.044	37,123	--	--	--	--	--	--

* 相較於 strontium ranelate，dnosumab 可獲得較高的 QALY 值，且更便宜

§ 相較於 strontium ranelate，raloxifen 可獲得較高的 QALY 值，且更便宜

表六 各次要參考品比較 denosumab 的遞增成本、(I-C，英鎊)、調整品質後存活人年 (I-QALYs) 與成本效果比值 (ICER，英鎊/QALY)

預防	Zoledronate vs. Denosumab			Ibandronate vs. Denosumab			Teriparatide vs. Denosumab		
	I-C	I-QALYs	ICER	I-C	I-QALYs	ICER	I-C	I-QALYs	ICER
初級	355	0.005	70,900	2,756	-0.037	dominated*	13,576	0.018	772,424
次級	360	0.012	29,029	2,984	-0.068	dominated*	13,324	0.030	451,269

* 相較於 Ibandronate，dnosumab 可獲得較高的 QALY 值，且更便宜

- a. 廠商亦進行次群體分析，發現 denosumab 比較於無治療的成本效益結果會隨年齡的增加，T-score 切點的下降，及病人先前有過骨折病史而改善。denosumab 比較於主要參考品-無治療，raloxifen 及 strontium ranelate 時的成本效益結果會因病人有骨折風險因子（尤其是風濕性關節炎）而改善。
- b. 廠商亦進行 deterministic 及 probabilistic 敏感度分析，發現模式中幾個主要參數值的改變並不太影響 denosumab 與無治療，raloxifen 及 strontium ranelate 比較時的成本效益結果。但 denosumab 與幾個靜注用藥 - zoledronate，ibandronate 及 teriparatide 比較時的成本效益結果，卻對 denosumab 施打費用的假設改變相當敏感，如假設「一年只在次級照顧 (secondary care) 下施打一次 denosumab」時，對先前有及沒有過骨折病史的婦女，denosumab 比較於無治療的 ICER 值分別增加至 36,185 及 15,720 英鎊，並使得 zoledronate 優於 (dominate) denosumab。而 probabilistic sensitivity analysis(機率性敏感度分析)結果顯示：在閾值為 30,000 英鎊/QALY 下，denosumab 分別會有 50% 及 90% 的機率比主要參考品（無治療，raloxifen 及 strontium ranelate），對基礎方案人群（70 歲以上及 BMD T-score \leq -2.5 SD）在初級及次級預防上更具成本效益；denosumab 分別會有 60% 及 70% 的機率比次要參考品對基礎方案人群中沒有及有過骨折病史婦女更具成本效益。

基本上，ERG（Evidence Review Group）[39] 接受廠商的經濟模式分析，及模式中所引用的各參數資料，但仍提出以下意見：

1. 應選擇 zoledronate 為主要參考品。
2. ERG 認為 zoledronate 與 denosumab 的相對療效差異不大，因此兩藥的相對價格對成本效益結果影響很大；就此，ERG 假設 denosumab 完全用於次級照顧，而模擬出 denosumab 相對於無治療，raloxifen 及 strontium ranelate 的 ICER 值為：初級預防為 40,627, 25,473 及 15,866 英鎊/QALY；次級預防為 17,851，12,171 及 6,606 英鎊/QALY。

3. ERG 亦改變以下參數值，並執行一連串的探索性分析：
 - (1) 如呼應藥價調降，降低 zoledronate (283.74 英鎊) 的價格為 266.72 英鎊，zoledronate 比較 denosumab 的 ICER 值為：初級預防由 70,900 降至 55,885 英鎊/QALY；次級預防由 29,029 降至 22,966 英鎊/QALY。
 - (2) 如改變 zoledronate 的腕關節骨折相對風險值為 0.81 (原值 1.0)，zoledronate 比較 denosumab 的 ICER 值為：初級預防由 70,900 降至 58,764 英鎊/QALY；次級預防由 29,029 降至 24,454 英鎊/QALY。
 - (3) 若同時改變上述(1)及(2)，則 zoledronate 比較 denosumab 的 ICER 值為：初級預防由 70,900 降至 44,804 英鎊/QALY；次級預防由 29,029 降至 18,606 英鎊/QALY。
4. ERG 認為廠商對於「在 5 年治療期間內，所有治療的持續性與配合度皆為 100%」的假設過度樂觀；以 denosumab 而論，前 6 個月的持續性與配合度或許是 100%，但長期來說，應該會小於 100%。此外，ERG 亦認為廠商高估病人在髖部或脊椎骨折後所喪失的效用值。
5. ERG 不認為 denosumab 可在基層醫療 (general practice) 開始施打，因為它是生物製劑，對病人身體系統都會有影響 (包含免疫系統)，長期使用也可能發生不良反應，因此使用該藥，病人將需要多於 1 次的門診，有些病人甚至需要長期的追蹤；而即使在基層醫療，醫師也會要求更多的醫療照顧費用 (但相關資料仍匱乏)。另一方面，雖然 denosumab 可自行施打，但考量現有病人群的平均年齡已達 71.4 歲或更年長，在病人視力、手的靈巧度、或認知能力都變差的情況下，或許無法幫自己皮下注射藥物；而即使病人學會了如何施打藥物，在經過 6 個月後也可能忘記施打步驟 (但對必須每天施打的 teriparatide，這便不是一個考量了)。然而基於公平原則，ERG 考量一些曾中風、有其它跌倒及骨折風險的病人、及因活動減少而導致骨骼喪失的病人，當她們無法口服 bisphosphonate 時，靜注或皮下注射藥物的確是比較合適的。

而 NICE 評值委員會則基於廠商的送件資料、ERG 的意見、及臨床專家的看法，而有以下二大結論：

1. Denosumab 唯有對停經後、骨折風險增加、且不適用口服 bisphosphonate、及具有與指引 160 中所陳述之相同骨折風險的婦女，在初級預防骨鬆骨折上，對 NHS 資源使用是具有成本效益的。
2. Denosumab 對停經後、骨折風險增加、且不適用口服 bisphosphonate 的婦女，在次級預防骨鬆骨折上，對 NHS 資源使用是具有成本效益的。

委員會的意見可參考廠商送件資料附件 18 及第 23 頁 (部分中文翻譯)。

(四) 其他

1. 蘇格蘭

SMC 於 2010/11/05 完成對 denosumab (Prolia®) 的評估 [40]，建議 NHS Scotland 限制給付 Prolia®。

而廠商陳送 SMC 的經濟評估情境是當口服 bisphosphonate 不適用時，denosumab 與其它選擇藥物，包括 raloxifene [Ⓟ]，strontium [Ⓟ]，ibandronic acid [Ⓥ] 和 zolendronic aid [Ⓥ]，及與無治療的終生成本效用分析；該評估針對有關髖部、脊椎、腕骨骨折及其它骨質疏鬆性骨折 8 個健康狀態，以 Markov 世代模型進行。平均治療期間是 5 年，且假設並在停藥後仍有一年的利益。以下是納入的各參數：

- (1) 臨床資料- 採一篇安慰劑對照試驗 (以骨折為療效性指標) 的統合分析結果；
- (2) 骨折風險- 整合一般民眾的骨折風險，骨質疏鬆性病人的相對骨折風險 (文獻資料)，及因治療而可減少的相對骨折風險 (間接比較結果) 而估計；
- (3) 骨折後的死亡率；
- (4) 醫療資源使用- 含骨折治療，DEXA 掃描及護理之家住院費用。
- (5) 假設 denosumab 是由次級照顧開始，並持續至初級照顧 (primary care)；但其它靜脈注射 (靜注) 藥物只用於次級照顧。
- (6) 不同骨折事件的效用值乃採用文獻資料，並經各年齡群的常模 (aged-related population norms) 校正。
- (7) 基本案件分析是採 70 歲以上及 BMD T-score ≤ -2.5 的病人，並依其先前的骨折病史分開呈現結果。

經過模型運算，先前未有骨折或曾有骨折的病人若使用 denosumab，與其它治療的遞增成本 (incremental cost, I-C)、遞增調整品質後存活人年 (quality adjusted life years, I-QALYs) 與遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 值分別如表七所列：

表七 Denosumab 與各參考品比較的遞增成本、(I-C, 英鎊)、遞增調整品質後存活人年 (I-QALYs) 與遞增成本效果比值 (ICER, 英鎊/QALY)

	比較藥品	Strontium (po)	Raloxifene (po)	Ibandronic acid (iv)	Zoledronic aid (iv)	無治療
先前未有骨折	I-C (英鎊)	-19	352	-3,010	-979	1,823
	I-QALYs	0.0427	0.0387	0.0367	-0.006	0.062
	ICER (英鎊/QALY)	Denosumab 佔優勢	9,110	Denosumab 佔優勢	162,924*	29,407
先前曾有骨折	I-C (英鎊)	-149	127	-3,221	-988	-1,668
	I-QALYs	0.0808	0.0636	0.0688	-0.0148	0.1321
	ICER (英鎊/QALY)	Denosumab 佔優勢	2,005	Denosumab 佔優勢	66,670*	12,631

* 據估計，denosumab 較 zoledronic aid (iv) 便宜但效果較差

廠商也提供敏感性分析，將骨折相對風險未達顯著的安慰劑組自模型中排除，但分析顯示只稍微減少 denosumab 比 strontium (po) 的 ICER 值，及增加少許 denosumab 比 zoledronic aid (iv) 的 QALYs 損失。若僅將骨折相對風險達顯著的各組 (根據間接比較結果) 放入模型中分析，則會使得各比較組的 ICER 值增加，但仍落在可接受範圍內 (最高的 ICER 值是先前未有骨折病人使用 denosumab 會比 raloxifene (po) 多 17,269 英鎊/QALY)。

此外，SMC 亦提出以下各點說明：

- (1) 臨床上如何使用 denosumab 仍存在不確定性，例如初級照顧單位或許不願提供 denosumab 而可能增加照顧費用。但廠商所提供的敏感性分析顯示：分析結果對臨床使用 denosumab 的各種假設改變並不敏感。
- (2) 先前未有骨折的病人在使用 denosumab 後會比無治療的病人多出相當高的 ICER 值 (29,000 英鎊/QALY)，該結果並對分析時限及骨折風險基礎值的改變敏感。
- (3) 模型中所用的效用值相當低，因為該研究假設髖部及脊椎骨折病人在骨折後，即使處在健康狀態下，生活品質也會變差。然而，該研究所使用的效用值與之前骨鬆治療藥物的送審資料中所使用的數據約略相當，也經過敏感度分析的檢驗。

表八為 denosumab 與各比較藥品的治療療程與費用比較；表九則是廠商所推估的市佔率、人數及預算衝擊。但 SMC 認為廠商所推估的數據皆屬低估。

表八 Denosumab 與各比較藥品的治療療程與費用比較

	療 程	年費用(英鎊)
Denosumab	每 6 個月皮下注射 60 mg	366
Recombinant human parathyroid hormone	每天皮下注射 100 mg	4,062
Teriparatide	每天皮下注射 20 mg	3,534
Strontium renelate	每天口服 2 g	333
Ibandronic acid	每 3 個月靜脈注射 3 mg	275
Zoledronic acid	每年靜脈注射 5 mg	267
Raloxifene	每天口服 60 mg	258

表九 廠商所推估 denosumab 的市佔率、人數及預算衝擊

	第一年	第五年
口服 bisphosphonate 藥以外的市佔率	10%	50%
從未用藥病人群的市佔率	50%	90%
接受 denosumab 治療的總病人數	956~1541	3,283~5,548
denosumab 藥物費用衝擊 (英鎊)	223k~419k	528k~1.1m

- 於 2011 年 5 月 16 日進行以下文獻搜尋，以關鍵字 "denosumab" 及 "cost" 搜尋 PubMed (Procite)，共查得 8 篇文獻，但未發現相關之經濟研究文獻。
- Embase (搜尋策略及結果如下表)，共查得 55 篇文獻，但經查閱摘要之後未發現相關之經濟研究文獻。

Search Query	Results
#1 'denosumab'/exp OR denosumab	1,202
#2 'denosumab'/exp OR denosumab AND 'human'/de AND 'osteoporosis'/de	470
#3 'cost'/exp OR cost	438,141
#4 #1 AND #2 AND #3	55

- 於 The Cochrane Library Database 中以關鍵字 "denosumab"，共查得 1 篇經濟評估研究：Hilgsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. [41] 如廠商送件資料附件 20。廠商提供 1 篇已發表之經濟研究文獻 [42] (附件 19)，及 1 份相關年會海報 [43] (附件 21)。相關的經濟評估文獻的結

果可參考廠商件送資料第 31 頁整理表。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

根據藥商申請 denosumab 健保給付適應證內容，本報告建議以現行骨鬆第一線用藥、同屬「M05B drugs affecting bone structure and mineralization」[25]的 bisphosphonates、用藥金額佔骨鬆用藥第二位、且有直接比較試驗的 alendronate (M05BA04) 作為主要核價參考品。

另再選取同為 bisphosphonates、療程相近 (一年 2 次靜注)、且用藥金額為 bisphosphonates 類藥物第二位的 zoledronate (M05BA04) 作為次要核價參考品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並未有本土的藥物經濟分析，所以無法了解 denosumab 於本土使用上的成本效益結果。

(三) 疾病負擔

國內接受骨質疏鬆 (骨鬆) 藥物治療病人數持續增加，藥品使用金額也隨之成長；以 2011 年 5 月健保仍給付的 25 項預防骨鬆藥物而論 (表十)，其於 2010 年的總申報金額已達 16 億元，其中申報金額最多的前 3 種成份依序為 teriparatide，alendronate，及 raloxifen，達 6.8 億，5.5 億，及 1.4 億元，分別佔有骨鬆藥物申報金額的 42.7%，34.5%，及 9.0%。而在 bisphosphonates 類藥物中，亦以 alendronate 佔總申報金額最大比例，自 2007~2010 年依序佔有該類藥總申報金額的 100%，99%，92%，及 85%。

根據 HTA 小組先前已進行的一連串相關研究 [44]：自 2005 年 1 月 1 日起至 2009 年 12 月 31 日止，國人接受骨鬆治療 alendronate, raloxifene 及 teriparatide 者依序有 155,5471 人，56,877 人，及 9,032 人；平均年齡為 73 歲，82% 為女性。治療開始前一年有過髖部骨折主診斷住院比例為 10.9%，脊椎骨折主診斷住院比例 6.4%。開始接受研究藥品治療後第一年，再發生以髖部骨折為主診斷住院比例為 1.6%~3%，脊椎骨折為主診斷住院比例約為 2%。每次住院平均費用髖部骨折 7.7 萬元，脊椎骨折 5.4 萬元。

表十 健保現有給付的 25 項骨鬆藥物

成份	劑型*品項數 /價格
Raloxifene	膜衣錠 60 MG * 1 / 43.2
	錠劑 60 MG * 1 / 43.2
Teriparatide	注射劑 250 MCG/ML * 1 / 15,766
	注射劑 50 IU/ML * 2 / 120~137
	注射劑 100 IU/ML * 2 / 201~237
Calcitonin salmon	鼻用氯化噴霧劑 550 IU/ML * 1 / 711
	鼻用氯化噴霧劑 1100 IU/ML * 1 / 2,122
	鼻用氯化噴霧劑 2200 IU/ML * 2 / 1,277~1,508
	鼻用噴液劑 2200 IU/ML * 3 / 1,206~1,285
Alendronate	膜衣錠 70 MG * 1 / 207
	錠劑 10 MG * 2 / 33.2~41.6
	錠劑 70 MG * 4 / 209~259
Ibandronate	注射劑 1 MG/ML * 2 / 3,343~9,925
Zoledronate	注射劑 0.05 MG/ML * 1 / 12,703

(四) 預算衝擊部份

本案藥品如納健保給付，應該為取代目前已給付藥品之使用。其健保藥費衝擊來自本品給付價與取代藥品間的差價。

廠商所呈送的預算衝擊分析邏輯清楚且非常仔細，本報告提出以下幾點討論：

1. 廠商極有可能低估使用 bisphosphonate 人數，因為
 - (1) 所引用文獻 26 及 27 中的髌部及脊椎骨折比例 (0.31% 及 18.0%)，皆是由全人群中 50 歲以上婦女的推估(分母為資料庫內所有 50 歲以上婦女)；廠商經由 50 歲以上婦女人口數乘以骨質疏鬆比例(12.35%)之後，再乘上骨折比例來推估髌部及脊椎骨折病人數，病人數應有低估。
 - (2) 所引用文獻 26 的髌部骨折比例 (0.31%)，係指發生率 (新發生個案)，而非盛行率。以穩定世代而論 (逐年增加的新發生個案數 ÷ 離開世代個案數)，盛行率 = 發生率 * 時間，因此也低估了使用人數。

另外，本報告根據 HTA 小組先前的研究結果 [44]：病人在接受骨

鬆藥物治療開始前一年有過髖部骨折主診斷住院比例為 10.9%；及初步分析 2008 年健保資料庫的 100 萬歸人檔，該年度因骨質疏鬆而到門診就診的人數，即已達 297,574 人（由 12,938*23 進行回推）。

- (3) 另廠商估計因骨質疏鬆及稀少而導致的髖部、脊椎骨折病人分別會有 71.3%（75% 就醫比例乘上 95% 給予藥物治療比例）及 72.0%（80% 就醫比例乘上 90% 給予藥物治療比例）接受藥物，但考量髖部或脊椎骨折的嚴重程度，台灣健保納保率高達 99% 以上，及醫療普遍等因素，因而本報告認為此數據亦屬低估。
2. 根據廠商邏輯，當 1 位符合使用 bisphosphonate 的病人以 denosumab 取代 Aclasta，Bonviva，及 Fosamax 一年所產生的健保總衝擊可如下計算（亦將門診及施打費用一併納入）：

原費用

Aclasta $(12,703+303)*20\%=2,601.2$

Bonviva $(13,372+912)*5\%=714.2$

Fosamax $(13,468+912)*75\%=10,785$

Denosumab 取代後費用

$16,632+456=17,088$

每人所產生之一年各項健保支出預算衝擊為 $17,088-(2,601.2+714.2+10,785)=2,987.6$ ，即增加 2987.6 元。若僅計算藥費部份，則增加 3322 元。

承 1 及 2 可知：影響本品預算衝擊的最大不確定因素將來自「可能用藥人數」；由於這部份計算低估，在假設其所提出之各藥品取代比例、及本品市占率為可靠之估計的狀況下，可預期其所提的 2012~2016 年預算衝擊亦屬低估。

七、經濟評估結論

1. 三國中皆有相關 denosumab 的經濟評估報告，其中加拿大 CEDAC 建議有條件給付，澳洲 PBAC 基於 denosumab 比 zoledronic acid 減少成本而建議收載，但二國皆未呈現詳細的經濟評估。而英國 NICE 評值委員會則基於廠商的送件資料、ERG 的意見、及臨床專家的看法，建議 denosumab 對停經後、骨折風險增加、且不適用口服 bisphosphonate 的婦女，在初及次級預防骨鬆骨折上，對 NHS 資源使用是具有成本效益的。

2. 蘇格蘭 SMC 亦將 denosumab 定位於不適用口服 bisphosphonate 的停經後骨鬆婦女的次級骨鬆骨折預防，而經濟評估顯示 denosumab 更具成本效益結果。
3. 本品如納健保給付，其臨床地位應該為取代目前已給付藥品之使用。廠商估算藥品使用人數時應有低估，因此可預期其所提的 2012~2016 年預算衝擊結果也因而低估。

參考資料

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-50.
2. Rockville: Bone health and osteoporosis: A report of the surgeon general. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, U.S.A. 2004: 218-53.
3. International Osteoporosis Foundation. (2009) Facts and statistics about osteoporosis and its impact. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>. (Accessed 2011 0607).
4. 骨質疏鬆症對台灣人民健康之衝擊。(中華民國骨質疏鬆症學會)
http://www.toa1997.org.tw/index.php?page_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3&mod=bulletin_edit&id=34 (Accessed 2011 0607).
5. Chie WC YR, Liu JP, Tsai KS: High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 998-1002.
6. Yang NP DC, Chou YJ, et al: Estimated prevalence of osteoporosis from a nationwide health insurance database in Taiwan. *Health Policy.* 2006; 75: 329-37.
7. “WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level” World Health Organization.
http://www.nof.org/professionals/WHO_Osteoporosis_Summary.pdf
(Accessed 20110607).
8. “Physician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis” National Guideline Clearinghouse.
http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc_id=3862&stat=1&string=Osteoporosis (Accessed 20110607).
9. National Osteoporosis Foundation: Physician’s guide to prevention and treatment osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, U.S.A. 2008: p1-29.
10. Hodgson SF WN, Bilezikian JP, et al: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected

- updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003; 9: 544-64.
11. 骨鬆防治指引。(中華民國骨質疏鬆症學會)
http://www.toa1997.org.tw/index.php?page_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3 (Accessed 20110607).
 12. “Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis” National Osteoporosis Foundation.
http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (Accessed 20110607).
 13. 健保用藥品項查詢網頁. Available from
http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp. (Accessed 20110607).
 14. Adachi JD KC, Papaioannou A, Ioannidis G, Leslie WD, Walker V.: Treating osteoporosis in Canada: what clinical efficacy data should be considered by policy decision makers? *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1785-93.
 15. American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2010. available from <https://www.aace.com/publications/guidelines> (accessed 20110608).
 16. BL. C: New and emerging treatments for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 309-21.
 17. Melo MD OG: Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136: 1675-81.
 18. Odvina CV ZJ, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY.: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1294-301.
 19. Whyte MP WD, Clements KL, McAlister WH, Mumm S.: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 457-63.
 20. McClung MR LE, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354: 821-31.
 21. Siris ES HS, Rosen CJ, et al.: Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1013-22.
 22. National Horizon Scanning Centre (NHSC) (2008) Denosumab (AMG 162) for the prevention of therapy-induced bone loss in non-metastatic breast and prostate cancer National Horizon Centre NHS National Institute for Health Research University of Birmingham <http://www.hapsbham.ac.uk/publichealth/>

- horizon/outputs/documents/2008/sept-dec/Denosumab_boneloss_breastandprostate_nonconfSep08pdf . (Accessed 20110607).
23. Burkiewicz JS SS, Bruce SP.: Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1445-55.
 24. Prolia (Denosumab) 60mg/vial. 「新藥收載及核價申請書」. (Accessed 20110607).
 25. WHO 藥品 ATC code 查詢. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M05BX. (Accessed 20110607).
 26. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Álvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M et al: Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009; 24(1):153-61.
 27. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man H-S, Martin JS, Bone HG: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; 25(1):72-81.
 28. Common Drug Review CEDAC (Canada) Final Recommendation: Denosumab, Prolia® . Available from http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prolia_April-1-11.pdf (Accessed 20110607).
 29. PBAC (Australia) Public Summary Document: Denosumab (Prolia®). July 2010. Available from: [http://www.comcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9618F8DEB0AEA4CA2577C1001AB653/\\$File/Denosumab.pdf](http://www.comcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9618F8DEB0AEA4CA2577C1001AB653/$File/Denosumab.pdf) (Accessed 20110607).
 30. NICE technology appraisal guidance 204. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Available from: www.nice.org.uk/guidance/TA204 (Accessed 20110607).
 31. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH et al: Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90(5):2816-22.
 32. Bone HG BM, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al.: Effects of

- denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2149-57.
33. Ellis GK BH, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al.: Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4875-82.
 34. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S et al: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):756-65.
 35. Lewiecki EM MP, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al.: Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1832-41.
 36. von Keyserlingk C HR, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, Xie F.: Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 [Epub ahead of print].
 37. Cummings SR SM, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-65.
 38. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillestol M. et al.: Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* 2011; 22(6):1725-35.
 39. Evidence Review Group: denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women. 2010. Available from: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2183.pdf> (Accessed 20110605).
 40. Scottish Medicines Consortium: Denosumab, 60mg solution for injection in a pre-filled syringe (Prolia®) SMC No. (651/10). Nov 2010. Available from: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_FINAL_November_2010_for_website.pdf (Accessed 20110605).
 41. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone.*2010; 47(1): 34-40.
 42. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, et al.: Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*2011; 22: 967-82.
 43. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.*2010; Suppl 1: S30.

44. 醫藥科技評估研究報告。骨質疏鬆用藥與再次骨折發生及相關健保申報醫療費用健保資料庫分析。99年8月。

附錄

依據全民健康保險藥品給付規定 (2011 年 1 月),「骨質疏鬆症」之治療藥品分為 5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) [13]

1: 藥品種類

- (1) Calcitonin preparations (抑鈣激素製劑): salmon calcitonin nasal spray、injection
- (2) Bisphosphonates (雙磷酸鹽類): alendronate (如 Fosamax)、zoledronate 5mg (如 Aclasta 5mg/100mL solution for infusion)、risedronate (如 Actonel)、ibandronate 3mg/3mL (如 Bonviva 3mg/3mL solution for injection)
- (3) Selective estrogen receptor modulators (SERM, 選擇性雌激素接受體調節劑): raloxifene (如 Evista 60mg Tablets)

2: 使用規定

- (1) 限用於停經後婦女 (alendronate 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score $\leq -2.5SD$) 引起脊椎或髖部骨折, 或因骨質疏少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。
- (2) 治療時, 一次限用一項藥物, 不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。
- (3) 使用雙磷酸鹽類藥物, 須先檢測病患之血清 creatinine 濃度, 符合該項藥物仿單之建議規定。

及 5.6.2 Parathyroid hormones and analogues (副甲狀腺素及類似劑): teriparatide 注射劑,

限用於

1. 55 歲以上停經後骨質疏鬆婦女。
2. 原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性。
3. 需符合下列條件:
 - (1) 引起脊椎或髖部多於 2 (含) 處骨折, 經評估 (須於病歷載明) 無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續 12 個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病患。
 - (2) 骨質疏鬆之程度, 須經 DXA 檢測 BMD 之 T score 小於或等於 $-3.0SD$ 。
4. 使用不得超過 18 支並於二年內使用完畢, 使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。

備註 DXA: Dual energy X-ray absorptiometry

BMD: Bone mineral density